

甲醛致骨髓造血细胞遗传毒性研究展望[#]

杨旭*, 丁书茂

华中师范大学生命科学学院, 武汉 430079

摘要: 甲醛是我国目前最主要的室内空气污染物。相当一部分新装修的房屋室内甲醛浓度超过安全标准, 室内甲醛污染已成为中国的环境污染公害。2004 年 6 月 15 日世界卫生组织下属的国际癌症研究局确认甲醛是人类致癌物, 然而甲醛是否能导致人类白血病? 该公报指出: 虽然有流行病学的证据, 但是由于致病机制并不清楚, 需要做进一步的研究, 才能得出结论。问题的关键是: 甲醛或其衍生成分经血液向骨髓转移的分子机制, 以及这些成分在骨髓中对微环境组分的作用机制。

关键词: 甲醛; 癌症; 白血病; 分子机理

文章编号: 1673-5897(2009)2-300-04

中图分类号: X18, R994.6

文献标识码: A

Expectation on the Studies of Molecular Mechanism for Genotoxicity of Indoor Air Pollutant Formaldehyde to Marrow Hematogenic Cells

YANG Xu*, DING Shu-mao

College of Life Science, Huazhong Normal University, Wuhan 430079

Received 20 March 2008

accepted 20 April 2008

Abstract: Formaldehyde is currently the most important indoor air pollutants in China. Now it has been a China specific public hazard, and in part of the newly decorated housing the indoor formaldehyde concentrations exceeded safety standards. On 15 June, 2004, the International Agency for Research on Cancer of World Health Organization indicated formaldehyde is carcinogenic to humans. Whether formaldehyde can cause human leukemia or not? The press release indicated: Although epidemiological evidence, but because pathogenic mechanism is not clear, it needs further study before we can draw conclusions. The key issue is how formaldehyde or its derivatives ingredients go through blood into bone marrow.

Keywords: formaldehyde; cancer; leukemia; molecular mechanism

[#]: 2008 年国家自然科学基金委环境与健康论坛发言稿

收稿日期: 2008-03-20 录用日期: 2008-04-20

基金项目: 国家科技支撑计划课题 (No. 2006BAI19B05; No. 2006BAJ02A10)

作者简介: 杨旭 (1954—), 男, 教授; * 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: yangxu@mail.ccnu.edu.cn

60~70年代,室内甲醛污染曾经困扰了西方发达国家,经过80年代的治理,室内甲醛污染得到了有效的控制,目前主要在人造板工厂和成衣厂等职业场所还存在室内甲醛污染问题。90年代中后期,我国出现了房屋装修热潮,至今不退。房屋装修代表人民生活水平提高了,这是件好事情,但是不正确的房屋装修却带来了室内甲醛污染的严重后果。

1 科学问题的背景和关键

家庭装修所致的空气污染是否可以导致白血病?研究表明:在中国,房屋装修后产生的最主要的空气污染物是甲醛,我国有数以亿计的民众遭受其害。因此,研究甲醛与白血病的关系,规划有关的防治对策,应是我们中国科学工作者责无旁贷的责任和义务。白血病是骨髓造血细胞,特别是白细胞和淋巴细胞的遗传物质发生突变后引起的造血组织癌症,主要侵犯青少年和中青年,病死率很高。近30年来,围绕“甲醛与白血病的关系”,国际环境医学界经历了数次大型争论,但没有明确结论。问题的关键是:甲醛或其衍生成分经血液向骨髓转移的分子机制,以及这些成分在骨髓中对微环境组分的作用机制。

1.1 一个倍受环境医学专家争议的科学悬案

2004年6月15日世界卫生组织(WHO)下属的国际癌症研究局(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了题为“IARC将甲醛分类为人类致癌物”的新闻公报(International Agency for Research on Cancer, 2004)。公报指出,“来自于10个国家的26位科学家综合评估了甲醛——一种广泛使用的化学物质致癌性的事实……”。公报同时得出了3项核心结论:1)甲醛是人类致癌物;2)甲醛可以引起人类鼻咽癌;3)甲醛致白血病“证据有力但还不够充分”。该公报还提出,“甲醛与白血病的关系需要进一步研究,这是公共卫生工作者的责任和义务”。

1.2 甲醛是人类致癌物

70年代欧美科学工作者就注意到甲醛对人体的危害,1978年6月~1980年6月美国化工毒理学研究所(CIIT)进行了一次大规模甲醛致大鼠癌症的实验(蔡宏道,1995),结果表明,连续两年吸入15ppm浓度的气态甲醛,50%的F-344大鼠出现鼻腔

扁平细胞癌。因为当时还没有足够的人群资料证明甲醛是人类致癌物,因此美国 and WHO把甲醛定为“可疑人类致癌物(Suspected human carcinogen)”,而不是现在的“人类致癌物”。过去30年,出现了大量的甲醛毒性的研究报告,为证明甲醛是人类致癌物提供了有力的证据。2006年底,世界卫生组织下属的国际癌症研究局为了更为清楚地说明甲醛是人类致癌物,又专门发表了题为“IARC关于人类致癌危险度评价专论第88卷:甲醛”的文件(International Agency for Research on Cancer, 2006),共325页,精挑细选引用大量文献(设定3条选用资料标准;引用40多年来796篇参考文献),再次强调“总的评价:甲醛是人类致癌物(A1组)”的结论。

1.3 甲醛可以引起人类鼻咽癌

“甲醛是人类致癌物”的主要依据是“甲醛可以引起人类鼻咽癌”。为论证这个结论,科学家整整花了30年的时间。这项工作之所以困难的关键原因是,“甲醛是否可以引起人类鼻咽癌”的问题属于“低剂量/长时间环境污染物暴露的人体健康效应评估”。在回答这类问题时,往往因为“低剂量”而很难排除混杂因素;往往由于“长时间”而出现许多结论完全对立的研究报告。1999年CIIT根据美国环保局1996年制定的“癌症研究指南”(U.S. EPA, 1996),应用BBDR(Biological based dose response)模型,再次研究了甲醛致癌危险度(CIIT, 1999),尽管流行病学研究提供的资料结果互相矛盾,但是借助于对两种“关键事件(Key events)”:DNA-蛋白质交联(DPC)和促细胞生长作用(Cell proliferation)的分子生物学研究;同时测定和比较了人体和大鼠上呼吸道甲醛浓度的对应水平,终于在2001年有力地证明了“甲醛可以引起人类鼻咽癌”(Haber *et al.*, 2001)。2002年WHO专家组将这一研究结果以文件的形式传达给各国专家。2004年该悬案最终以改写甲醛的致癌分类(A2组→A1组),并以新闻公报的形式向世界公布(International Agency for Research on Cancer, 2004)而告终。

1.4 遗传毒性和致癌作用的可能机理

遗传毒性和致癌作用是气态甲醛对人体健康最主要的危害之一。除鼻咽癌外,被怀疑可由甲醛引起的癌症还包括:白血病、肺癌、口腔癌、脑癌等(WHO, 2007)。一般说来,遗传毒性是细胞和分子

水平的描述；致癌作用则是整体水平的描述。但是严格地讲，致癌作用中还包括“非遗传机制”（或称“外遗传机制”）的致癌作用（夏世钧和吴中亮，2001），二者的差别在于：遗传毒性是DNA序列发生了改变；非遗传致癌作用是由于细胞有丝分裂过程的失控。

WHO关于甲醛的遗传毒性和致癌作用至少可以归纳为下列4类机制（WHO，2002；Conaway *et al.*，1996）：第一类是染色体改变，包括：染色体畸变（Chromosomal aberration，CA）、姐妹染色单体交换（Sister chromatid exchanges，SCE）和微核（Micronucleus）形成；第二类是对DNA的作用（DNA interaction），包括：DNA链断裂（DNA strand breakage）、DNA加合物形成（DNA adduct formation），例如DNA-DNA交联（夏世钧和吴中亮，2001）和DNA蛋白质交联（DNA-protein crosslink，DPC）、非程序性DNA合成（Unscheduled DNA synthesis，UDS）（秦椿华，1996）；第三类是基因突变（Gene mutation），有关研究发现：位于人类X染色体的hprt基因被甲醛诱导可发生点突变和大范围改变（Point and large-scale changes）（WHO，2002；Conaway *et al.*，1996）；第四类是细胞毒性（Cytotoxicity），包括：DNA氧化损伤（Oxidative damage）、炎症（Inflammation）和加强细胞增殖作用（Enhanced cell proliferation）等。在总结了甲醛遗传毒性和致癌作用的上述4类机制后，1996年美国健康基金委员会（American health foundation）专家组的报告指出：在气态甲醛的遗传毒性和致癌作用中，起到首要作用是DPC形成（第二类机制中的），其次是加强细胞增殖作用（第四类机制中的）（Conaway *et al.*，1996）。

除上述4类机制之外，我们课题组经过研究认为甲醛的遗传毒性和致癌作用还可能涉及另外两类机制：第五类是细胞抑癌功能的破坏：例如甲醛所致p53基因突变使所表达的P53蛋白失活（Conaway *et al.*，1996）、甲醛所致DPC使P53蛋白质变性失活。最新的研究还表明（Quievryn and Zhitkovich，2000；Wood *et al.*，2001），人类的细胞内可能存在“DPC修复酶系统”，如果该酶系统的活性受到抑制，也可能成为甲醛致癌作用的一种机制；第六类是对DNA分子的间接氧化损伤：甲醛可以消耗GSH；同时根据我们的实验发现甲醛还是超氧化物歧化酶（SOD）的酶抑制剂（刘杰等，

2003；段丽菊等，2005）。GSH的消耗使甲醛代谢减慢，SOD抑制的结果是细胞内氧自由基的清除不力、含量增加，二者均可以增加体内的氧化压力，间接导致DNA分子的氧化损伤，引起DNA发生相应的结构和序列的变化。

1.5 甲醛与白血病的关系需要进一步研究

甲醛与白血病的关系需要进一步研究，这是公共卫生工作者的责任和义务。历史似乎在重演，当年“甲醛可以引起人类鼻咽癌”是因为“人群资料证据不够充分”，而耽误正确评价30年。现在为了证明“甲醛与白血病的关系”，我们需要提供新的证据，使证据不但有力，而且充分。在反对“甲醛致白血病”的国际专家中，最被推崇的观点是：没有证据证明甲醛具有“远距离毒性（Distant site toxicity）”。这个观点主要出自于美国环保局的Heck教授，他的团队在1985年用放射性甲醛气体的示踪测量，发现受试猿猴血液中甲醛浓度水平并不增加，同时吸入的甲醛可以被上呼吸道的粘液吸收，而局部的甲醛脱氢酶可以将甲醛降解，从而否认甲醛具有“远距离毒性”。虽然这个实验结果与许多其他研究的结果、甲醛代谢的机理以及“活性甲醛”现象不相符合，但是它还是在激烈的争论中得到一些专家的肯定。我们实验组查找并研究了相关原文，推测，Heck教授当年用于暴露染毒的甲醛气体可能由于湿度太高（例如 $\geq 95\%$ ），吸入后在上呼吸道形成“水膜”，将高水溶性的甲醛吸收，阻止了甲醛进入肺部。现实生活中室内空气湿度介于20~95%，低湿度的甲醛气体是有可能进入肺部的。甲醛如果能够进入肺部，就可以进入血液，并受到血液中某些生物大分子的保护，形成结合态的“活性甲醛”，同时保留和转运了甲醛的遗传毒性。我们认为，气态甲醛正确的染毒/暴露，必须采用具有恒温恒湿的动态甲醛染毒装置。

2 重大的民生问题和社会热点

众多的研究表明，甲醛是我国目前最主要的室内空气污染物，室内甲醛污染已成为中国特征性的环境污染公害。尽管2000年以来取得了显著的治理效果，但是目前仍然有相当一部分新装修的房屋室内甲醛浓度超过国家安全标准。按照我国人口和家庭装修率，以及平均甲醛超标率计算，我国目前有数以亿计的人口遭受室内甲醛污染的毒

害。因此,这是一个民生问题,同时也早已成为社会关注的热点问题。所以,研究甲醛与白血病的关系,制定有关的防治对策,修订甲醛浓度标准,应是我国科学工作者责无旁贷的义务和责任。由于“甲醛致白血病”问题的高度敏感性,研究的同仁应该在未来的研究中充分注意实验结果的科学性、准确性、可靠性和重现性,特别是结果的保密性。在获得科学界同仁专家的充分论证之前,绝对不要不负责任地向媒体公布阶段性研究结果,避免产生不必要的社会恐慌。

3 本项科学问题的求证路线图

2006年美国著名的环境毒理学家 Robert Golden 等在他们撰写的论文“甲醛作为潜在的人类白血病致病原:生物学合理性的评价(Formaldehyde as a Potential Human Leukemogen: An Assessment of Biological Plausibility)”中指出,“为了支持甲醛暴露可以引起白血病进展的观点,需要从多条路线上去求证其生物学合理性,必须回答的核心问题是:1)吸入和食入的甲醛能够转运到骨髓;2)到达骨髓的甲醛具有造血毒性;3)在动物实验中能够证明甲醛的暴露可以引起白血病反应”(Golden *et al.*, 2006)。

4 结论

综上所述,目前甲醛已经成为“具有中国特色”的室内空气污染物,我国现有数以亿计的人口遭受甲醛的毒害。要解开“甲醛与白血病关系”这个科学悬案,最关键的科学问题就是:甲醛是否具有“远距离毒性”?在今后的研究工作中,应重点围绕“活性甲醛”的形成及其“远距离毒性”对骨髓细胞的造血毒性等进行深入的研究。我们希望这个倍受国际科学家争议的科学悬案最终能够被我们中国科学界的同仁证明和解决。

通讯作者简介:杨旭(1954—),华中师范大学生命科学学院教授,环境科学实验室主任。

References

Cai H D. 1995. Modern Environmental Hygiene [M]. Beijing: People's Medical Publishing House (in Chinese)

CIIT. 1999. Formaldehyde: Hazard Characterization and Dose-Response Assessment for Carcinogenicity by Rout of Inhalation [Z]. Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, USA

Conaway C C, Whysner J, Verna L K, Williams G M. 1996. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: endogenous protection from DNA adduct formation [J]. Pharmacology & Therapeutics, 71: 29-55

Duan L J, Zhu Y, Hu Q L, Liu Y S, Yang X. 2005. Study on protein oxidative damage in mice induced by gaseous formaldehyde [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 25: 851-854 (in Chinese)

Golden R, Pyatt D, Shields P G. 2006. Formaldehyde as a potential human leukemogen: An assessment of biological plausibility [J]. Critical Reviews in Toxicology, 36: 135-153

Haber L T, Maier A, Zhao Q Y, Dollarhide J S, Savage R E, Dourson M L. 2001. Applications of mechanistic data in risk assessment: the past, present, and future[J]. Toxicological Sciences, 61: 32-39

International Agency for Research on Cancer, WHO. 2004. IARC Classifies Formaldehyde As Carcinogenic To Humans[Z]. Geneva: WHO

International Agency for Research on Cancer, WHO. 2006. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Volume 88 Formaldehyde [Z]. Lyon, France: WHO

Liu J, Liu H L, Wang G X, Yan Y, Li R, Yang X. 2003. Suppression effect of gaseous formaldehyde on superoxide dismutase (SOD) of various organs of mice [J]. Journal of Environment and Health, 20: 58-60 (in Chinese)

Qin C H. 1996. Detection Techniques of Mutagenicity and Carcinogenesis of Chemicals [M]. Wulumuqi: Xinjiang Technology and Health Press (in Chinese)

Quievryn G, Zhitkovich A. 2000. Loss of DNA-crosslinks from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and an active repair process linked to proteasome function [J]. Carcinogenesis, 21: 1573-1580

U.S. EPA. 1996. Proposed Guidelines for Carcinogen. Risk Assessment [R]. EPA/600/P-92/003C. Washington., D.C.: Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency

WHO. 2002. Formaldehyde: Concise International Chemical Assessment Document 40 [Z]. Geneva: WHO

Wood R D, Mitchell M, Sgouros J. 2001. Human DNA repair genes [J]. Science, 291: 1284-1289

Xia S J, Wu Z L. 2001. The Basis of Molecular Toxicology [M]. Wuhan: Hubei Science and Technology Press (in Chinese)

中文参考文献

蔡宏道. 1995. 现代环境卫生学[M]. 北京:人民卫生出版社

段丽菊, 朱燕, 胡青莲, 刘英帅, 杨旭. 2005. 甲醛吸入致小鼠蛋白质氧化损伤作用的研究[J]. 环境科学学报, 25: 851-854

刘杰, 刘宏亮, 王光学, 严彦, 李睿, 杨旭. 2003. 气态甲醛对小鼠不同组织器官 SOD 的抑制作用[J]. 环境与健康杂志, 20: 58-60

秦椿华. 1996. 化学物致突变致癌检测技术 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社

夏世钧, 吴中亮. 2001. 分子毒理学基础[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社